

## Заключение

членов экспертной комиссии диссертационного совета Д.001.018.01  
при ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой по диссертационной работе  
**Борисовой Марии Александровны**  
от «24» декабря 2018 года

Комиссия в составе: дмн, проф. Муравьев Ю.В., дмн Галушко Е.А., дмн, проф. Гордеев А.В. избрана для определения соответствия диссертации Борисовой М.А. «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, специальности 14.01.22 – «Ревматология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукописи диссертации и автореферата, ксероксы 3 публикаций и 23 тезисов по диссертации Борисовой Марии Александровны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А) и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология». Научный руководитель – профессор, доктор медицинских наук Лукина Галина Викторовна.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Борисовой М.А. посвящена *актуальной проблеме* изучения влияния торможения костимуляции Т-лимфоцитов на клинические, иммунологические, ультразвуковые и рентгенологические проявления РА и выявления предикторов эффективности данным препаратом.

В патогенезе РА основное значение придается нарушению в работе Т-клеточной системы. Активация Т-клеточного звена по Th1-типу приводит к гиперпродукции цитокинов, стимуляции макрофагов и В-клеток, результатом чего является хроническое повреждение тканей суставов. Для активирования Т-лимфоцитов, помимо представления им антигенного пептида антиген-представляющей клеткой (АПК), необходимо дополнительное взаимодействие молекул CD80 и CD86 на АПК с молекулой CD28 на поверхности Т-лимфоцита. Абатацепт (АБЦ) представляет собой белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого CTLA4, связанный с модифицированной Fc областью человеческого IgG1. Благодаря этому препарат приводит к ингибированию ко-стимуляции Т-лимфоцитов и угнетению иммунной реакции в целом. Ряд аспектов терапии данным препаратом остаются не до конца изученными. Представляется необходимым проведение комплексного анализа результатов применения АБЦ у больных РА, включающего основные клинические, углубленные лабораторные и инструментальные методы оценки активности и прогрессирования РА, что будет способствовать лучшему пониманию механизма лечебного действия этого препарата и его места в современной антиревматической терапии.

Проведенное исследование показало, что лечение АБЦ приводило к достоверному снижению активности заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3 начиная с 3 мес наблюдения. Эффективность препарата нарастает с течением времени и через год от начала терапии более половины пациентов находились в ремиссии и низкой активности заболевания. Наибольший процент пациентов с ремиссией РА регистрировался по индексу DAS28 (37,4%), наименьший по SDAI (21,6%) и RAPID3 (21%), что говорит в пользу более строгой оценки активности РА последними.

Терапия АБЦ была наиболее эффективна у позитивных по аутоантителам (АЦЦП, АМЦВ) пациентов с умеренной активностью РА по клиническим, лабораторным и УЗ-индексам оценки активности заболевания. Кроме того, по данным ROC-анализа было выявлено, что исходно высокая

концентрация ФНО- $\alpha$  может свидетельствовать с 71% чувствительностью и 77% специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ, что также подтверждается достоверно большим количеством пациентов, достигших низкой активности РА по индексу SDAI с более низким базальным уровнем данного биомаркера. Напротив, более высокая концентрация IP-10 в сыворотке крови ассоциировалась с достижением хорошего ответа по критериям EULAR.

После 6 мес. лечения АБЦ отмечалось достоверное снижение следующих биомаркеров - ИЛ-6 ( $p=0,0006$ ), IP-10 ( $p=0,007$ ), ММП3 ( $p=0,0003$ ), РФ ( $p=0,02$ ) и АМЦВ ( $p=0,04$ ). Уровень ИЛ-6 и РФ в среднем снизился в 2 раза, а ММП3 — в 3 раза. Наблюдалась тенденция к снижению уровней YKL-40, кальпротектина и АЦЦП. Снижение концентрации аутоантител сопровождалось отрицательной сероконверсией, наиболее выраженной по АМЦВ, 16% ( $n=7$ ).

Эффективность терапии АБЦ не зависела от количества предшествующих ГИБП. Однако у «биологически-наивных» пациентов отмечалась тенденция к более выраженному ответу. Так после 12 мес лечения ремиссии РА по индексам SDAI и CDAI в группе «биологически-наивных» достигли 76 и 81,5%, в группе с предшествовавшей неэффективностью ГИБП 69,2 и 77,8% соответственно.

АБЦ зарекомендовал себя, как препарат с хорошим профилем безопасности. Развитие нежелательных явлений (НЯ) было зарегистрировано у 22% пациентов, самым распространенными из них были острые респираторные заболевания (ОРЗ), которые в большинстве случаев не требовали длительной отмены терапии.

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. АБЦ является высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим препаратом, занимающим самостоятельное место в современной антиревматической терапии. Его лечебное действие

нарастает с течением времени и через год от начала терапии у 37,4% пациентов было зарегистрировано развитие ремиссии.

2. Эффективность терапии АБЦ ассоциируется с умеренной активностью РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП). Исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- $\alpha$  отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.
3. Иммунодепрессивный эффект АБЦ проявляется в снижении уровня таких важных биомаркеров, как ИЛ-6, IP-10, ММП3. Снижение концентрации РФ, АЦЦП и АМЦВ свидетельствует о тормозящем влиянии АБЦ не только на клеточный, но и на гуморальный иммунитет.
4. АБЦ достоверно снижает активность заболевания как у «биологически наивных», так и у пациентов с неэффективностью нескольких ГИБП. Однако более выраженный эффект терапии отмечается у первой категории больных.

### **Заключение**

На основании экспертизы рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», представленной М.А. Борисовой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует шифру специальности 14.01.22 – «Ревматология». В автореферате и материалах трёх статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, и двадцати трёх тезисах достаточно полно отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБУ НИИР имени В.А. Насоновой.

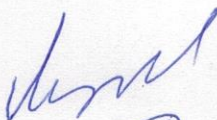
Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

1. Алексееву Екатерину Иосифовну, доктора медицинских наук, декана педиатрического факультета, заведующую кафедрой педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, члена-корреспондент РАН, главного внештатного детского специалиста ревматолога Минздрава России
2. Бабаеву Аиду Руфатовну, доктора медицинских наук, профессора, заведующую кафедрой факультетской терапии, главного ревматолога ГБОУ ВПО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава Волгоградской области

В качестве ведущего учреждения – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Члены экспертной комиссии  
Диссертационного совета при  
ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой:

Член комиссии



д.м.н., профессор Муравьев Ю.В.

Член комиссии



д.м.н. профессор Гордеев А.В.

Член комиссии



д.м.н. Галушко Е.А.